

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1955

THÈSE

N° 1115

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis LE DOUARAN

Né le 18 Octobre 1924, à Roudouallec (Morbihan)

Présentée et soutenue publiquement le 20 décembre 1955

QUELQUES OBSERVATIONS SUR LE TRAITEMENT

DES AFFECTIONS OCULAIRES EXTERNES
PAR LA NEOMYCINE

Président : M. VELTER, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1955

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : LE DOUARAN

Prénom : LOUIS

Date de soutenance : 20 décembre 1955

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

LE DOUARAN (LOUIS) —
Quelques observations sur le
traitement des affections
oculaires externes par la
Néomycine. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1955, in-8°, XII-43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1955, N°).

LE DOUARAN (LOUIS) —
Quelques observations sur le
traitement des affections
oculaires externes par la
Néomycine. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1955, in-8°, XII-43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1955, N°).

LE DOUARAN (LOUIS) —
Quelques observations sur le
traitement des affections
oculaires externes par la
Néomycine. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1955, in-8°, XII-43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1955, N°).

LE DOUARAN (LOUIS) —
Quelques observations sur le
traitement des affections
oculaires externes par la
Néomycine. — Paris, Imp. R.
Foulon, 1955, in-8°, XII-43 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1955, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1955

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Louis LE DOUARAN

Né le 18 Octobre 1924, à Roudouallec (Morbihan)

Présentée et soutenue publiquement le 20 décembre 1955

QUELQUES OBSERVATIONS SUR LE TRAITEMENT
DES AFFECTIONS OCULAIRES EXTERNES
PAR LA NEOMYCINE

Président : M. VELTER, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1955



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillain, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lemierre, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	N...
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.)
	BROCQ (P.)
Cliniques chirurgicales	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	N...
	QUÉNU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
	N...
Cliniques médicales	N...
	MOREAU (R.)
	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
	LANTUÉJOUL (P.)
Cliniques obstétricales	N...
	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathol. des problèmes alimentaires	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FÉY (B.)

Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MÉNÉGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	BARIÉTY (M.)
Pathologie et thérapeutiques générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> DEBEYRE (J.) OLIVIER N...	Obstétrique	{ MORIN (P.) RAVINA (J.) N... N...
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARD (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.)	Ophtalmologie	{ DESVIGNES (P.) N...
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) N...	Orthopédie	{ JUDET (R.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> N... N...	Oto-rhino- laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (M.)
Biologie médicale	{ BOURLIÈRE (F.)	Parasitologie	{ CHABAUD (A.) N... ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) VERNE (J. M.) N... N... N... N... N... N... N...
Dermato- Syphiligraphie	{ DUPERRAT (F.)	Pathologie chirurgicale	{ N... N... N... N... N... N... N... N...
Embryologie	{ TUCHMANN	Pathologie expérimentale	{ N... N... BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DOMART (A.)
Histologie	{ BULLIARD (H.) <i>pr. s. ch.</i> N... N...	Pathologie médicale	{ N... N... N... N... N... N... N... N...
Hydrologie	{ N...		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses	{ N...		
Médecine légale et du travail	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) N...		
Neurochirurgie	{ DAVID (M.)		
Neurologie	{ N...		
Obstétrique	{ GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale . . .	LAMOTTE (M.)	Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	LAROCHE (Cl.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	MILLIEZ (P.)		DEJOURS (P.)
	PÉQUIGNOT (H.)	Physique médicale . . .	DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	PERRAULT (M.)		GOUGEROT (L.) <i>pr. s. ch.</i>
	RAMBERT (P.)	Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	THIEFFRY (St.)		
	TURIAF (J.)	Psychiatrie . .	N...
	N...	Psychiatrie infantile . . .	MICHAUX (Z.)
	N...		
Pédiatrie . . .	JOSEPH (R.)	Rhumatologie . .	N...
	N...	Stomatologie . .	CHAPUT (Mme A.)
	N...		CERNÉA (P.)
Pharmacologie . .	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Thérapeutique . .	N...
	LÉVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>	Urologie	KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique médicale . . .	HAGUENAU (M.) <i>pr. s. ch.</i>
	HUGUIER (J.)		HAMBURGER (J.)
	LÉGER (L.)		KOURILSKY (R.)
	PADOVANI (P.)		MARCHAL (G.)
	PATEL (J.)	Clinique obstétricale . .	SOULIÉ (E.)
	ROUX (M.)		ESCALE (G.)
	RUDLER (J. C.)		MAYER (M.)
Clinique médicale . . .	SICARD (A.)	Clinique ophtalmologique	VARANGOT (J.)
	BROUET (G.)		OFFRET (G.)
	N...	Clinique urologique . . .	RENARD (G.)
	DECOURT (J.)		
	DREYFUS (Gilbert)		COUVELAIRE (R.)
	FAUVERT (R.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON
 Bibliothécaires { Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.)
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MIHI ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. VELTER

Professeur de la Chaire d'Ophtalmologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Ophtalmologiste des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Hommages respectueux.*

AU DOCTEUR LOUIS GUILLAUMAT

Ophtalmologiste de la Clinique Nationale des Quinze-Vingts

Qui nous a permis de réaliser ce travail.

*Qu'il soit ici remercié et assuré de notre
profonde gratitude.*

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR BROcq

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR DEBRÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

MONSIEUR LE DOCTEUR KLEITZ

MONSIEUR LE PROFESSEUR FÈVRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FEY

MONSIEUR LE DOCTEUR VOISIN

MONSIEUR LE DOCTEUR HARTMAN

AU DOCTEUR MARC BRETON

Chirurgien de l'Hôpital de Pontoise

AU DOCTEUR CUVILLIER

Chirurgien de l'Hôpital d'Eaubonne

A TOUS MES MAITRES D'INTERNAT

NÉOMYCINE

La Néomycine est un antibiotique d'origine fongique isolé des cultures d'un Actinomyces : *Streptomyces fradiae*. La Néomycine a été découverte par WAKSMAN et LECHEVALIER, en 1949, à New-Jersey (U.S.A.).

Cet antibiotique a été isolé au cours de recherches visant à la découverte de substances actives sur les bacilles tuberculeux devenus streptomycino-résistants.

La Néomycine, de fait, possède un spectre d'activité analogue à celui de la Streptomycine, et est active sur les germes devenus streptomycino-résistants. Mais sa toxicité rénale et auditive par voie parentérale a dû faire renoncer à ce mode d'administration en clinique. Par contre, la Néomycine s'est révélée être un antibiotique d'usage externe de choix grâce, en particulier, à son excellente tolérance locale.

UNITÉS

L'unité WAKSMAN est la quantité minimum inhibant la croissance d'une souche standard d'*Escherichia coli* dans les conditions expérimentales définies par l'auteur.

C'est sous la forme de sulfate que la Néomycine est utilisée en thérapeutique.

— 1 mg de sulfate de Néomycine correspond à 200 unités WAKSMAN.

— 1 g de Néomycine base correspond à 1,50 g de sulfate de Néomycine.

DOSAGE

MÉTHODE CHIMIQUE :

Dans la méthode chimique, on soumet la Néomycine à une hydrolyse acide énergique qui libère, à partir du noyau pentose, du furfurol.

On peut titrer ce produit grâce à son absorption dans l'U.V. à 2.750 Å, ou colorimétriquement par réaction avec l'aniline. Cette méthode n'est applicable qu'au produit déjà purifié.

MÉTHODE BIOLOGIQUE PAR DIFFUSION :

Dans la méthode biologique par diffusion, on utilise comme germe test le *Bacillus subtilis*, en boîte de Pétri à pH 8,0, les inhibitions obtenues étant très sensibles à des variations minimales de pH.

La zone des sensibilités s'étage de 4 à 20 g de Néomycine base par cm³ (soit de 1,2 à 6 U par cm³).

MÉTHODE BIOLOGIQUE EN MILIEU LIQUIDE :

Dans la méthode biologique en milieu liquide, on utilise une souche de bacille de Friedländer (*Klebsiella pneumoniae*). On mesure la croissance obtenue après trois heures environ d'incubation à 37° C en présence de quantités connues d'antibiotique dans la gamme étalon et des quantités à mesurer dans la gamme inconnue : les mesures se font par détermination de l'opacité au photomètre. Les concentrations réalisées dans chaque tube s'étagent de 0,60 à 3,5 g de Néomycine base par cm³ (soit de 0,2 à environ 1,2 U/cm³).

STABILITÉ

Le sulfate de Néomycine, sous forme anhydre, est stable au moins douze mois à la température ordinaire.

Le pH d'une solution à 10.000 U/cm³ est compris entre 5,0 et 7,5.

Les solutions aqueuses sont remarquablement stables si on les compare à celles de la plupart des antibiotiques : il n'y a pas de perte

de puissance après six mois à 37° C. bien que la coloration ambrée de la solution fonce progressivement.

La Néomycine est également très stable dans les excipients utilisés habituellement pour la confection des pommades (glycols, vaseline) où elle est compatible avec la Pénicilline, la Bacitracine et les antifongiques courants.

ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE

La Néomycine est active *in vitro* contre un grand nombre de bactéries, elle n'a aucune action sur les virus et les champignons.

PRINCIPAUX GERMES	SENSIBILITÉ A LA NÉOMYCINE en g/cm ³ de milieu de culture	
<i>A. aerogenes</i>	0,06	26,5
<i>Bacillus anthracis</i>	0,53	6,5
<i>B. subtilis</i>	0,26	1,0
<i>Brucella melitensis</i>	2,0	8,3
<i>Brucella suis</i>	2,0	8,3
<i>Corynebacterium diptheriae</i>	0,5	300
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	6	165
<i>Escherichia coli</i>	0,06	165
<i>H. pertussis</i>	8,3	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1,0	83,0
<i>Micrococcus flavus</i>	3,0	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	300	
<i>Proteus vulgaris</i>	3,3	16,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,6	65
<i>Salmonella typhosa</i>	0,3	16,5
<i>Shigella dysenteriae</i>	0,8	1,6
<i>Staphylococcus albus</i>	0,03	2,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,1	300
<i>Streptococcus faecalis</i>	16,5	165
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,5	100
<i>Entamoeba histolytica</i>	12,5	50
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H37 RV	0,6	3,3

Parmi les bacilles gram négatifs, *A. aerogenes* et *K. pneumoniae* sont sensibles à de très faibles concentrations d'antibiotique. *E. coli* est également assez sensible, mais quelques souches sont résistantes. De même pour les *Proteus* et *Pseudomonas*, certaines souches sont

très sensibles, d'autres exigent des concentrations d'antibiotiques beaucoup plus élevées.

Parmi les bacilles gram positifs, les *Staphylococcus aureus* (ou *Micrococcus pyogenes*), les *Corynebacterium* et les bacilles sporulés aérobies sont très sensibles. Les différentes souches de pneumocoque et de streptocoque ont une sensibilité variable, la plupart étant plutôt résistantes. Comme la Streptomycine, la Néomycine est inactive sur les *Clostridia*. Les bacilles tuberculeux sont sensibles à la Néomycine, même lorsqu'ils sont streptomycino-résistants.

La Néomycine est active *in vitro* sur *Entamoeba histolytica*. La concentration inhibitrice moyenne étant de $23.5/\text{cm}^3$ (FELSENFELD et collaborateurs).

La Néomycine est bactéricide et bactériostatique. Les *Proteus* et *Pseudomonas* font exception : l'action de la Néomycine sur ces germes est uniquement bactériostatique.

Le tableau ci-dessus indique les concentrations inhibitrices pour les germes les plus courants.

RÉSISTANCE « IN VITRO »

D'après les études de HSIE et coll. sur *Mycobacterium ranae*, WAKSMAN sur *E. Coli*, GEZON et coll. sur des streptocoques, CLANCY sur *K. pneumonia*, la résistance à la Néomycine est progressive et lente, du type de la résistance à la Pénicilline, différente de la streptomycino-résistance qui est brusque et rapide.

WAKSMAN et IVERSON ont observé avec *E. coli* que les souches devenues résistantes sont fragiles et perdent de leur résistance après un ou plusieurs transferts. Cependant cette résistance persiste plus facilement lorsque les souches sont conservées par cultures successives sur des milieux ne contenant pas d'antibiotique.

Les *Proteus* et *Pseudomonas* deviennent plus rapidement résistants *in vitro* que les autres germes ; après deux transferts, leur sensibilité peut passer de $30 \text{ U}/\text{cm}^3$ à $960 \text{ U}/\text{cm}^3$ alors qu'avec *K. pneumoniae* ou *E. coli* par exemple, la concentration inhibitrice minima devient seulement 5 fois plus élevée (CLANCY).

Il n'y a pas de résistance croisée entre la Néomycine et l'Auréomycine, la Terramycine et le Chloramphénicol. Les souches devenues résistantes à la Streptomycine conservent leur sensibilité à la Néomycine. Par contre, les souches devenues résistantes à la Néomycine sont également moins sensibles à la Streptomycine (de 3 à 20 fois).

SYNERGIE

L'existence d'une synergie Néomycine + Streptomycine a été mise en évidence *in vitro* sur *E. Coli*, *M. ranae*, *Mycobacterium* 607 (WAKSMAN, HSIE et coll.).

L'association Bacitracine + Néomycine est également synergique *in vitro* sur *Str. faecalis* (BALDWIN, WILKINS et coll.), *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella dysenteriae* (BALDWIN).

ABSORPTION - DIFFUSION - EXCRETION

1. VOIE ORALE :

La Néomycine administrée *per os* n'est pratiquement pas absorbée au niveau du tube digestif :

— Chez la souris, l'administration *per os* de 30 mg/kg ne donne pas de taux sanguins mesurables une demi-heure, une heure et quatre heures après l'ingestion (WAKSMAN).

— Chez le chien, lorsqu'on administre de la Néomycine 3 fois par jour pendant trois jours, on obtient des taux sanguins maxima de 1 à 2/cm³.

— Chez l'homme, SEAUBURY a trouvé, après administration d'une dose unique de 3 g, des taux sanguins de 1 à 4/cm³. WAISBREN et coll. ont obtenu des taux sanguins de 1,25/cm³ avec 2 g *per os* toutes les six heures.

Après administration buccale, l'excrétion urinaire chez le chien et chez l'homme est de 3 à 8 % de la quantité administrée. Le reste est éliminé par les fèces sans transformation : l'antibiotique n'est donc pas détruit dans le tube digestif (WAKSMAN).

2. VOIE INTRA-MUSCULAIRE :

La Néomycine administrée par voie intra-musculaire diffuse rapidement dans le sang.

Chez l'homme, après administration d'une dose unique, le taux sanguin est maximum à la première heure, il diminue ensuite progressivement mais lentement : ainsi avec 500 U/kg le taux sanguin ne s'annule qu'à la douzième heure (FELSENFELD et coll.).

Pour obtenir des taux sanguins constants de l'ordre de $10/\text{cm}^3$ (taux optimum pour le traitement d'une infection due à un germe dont la sensibilité *in vitro* est autour de 3), il faut administrer 250 mg toutes les quatre heures ou 500 mg toutes les six à huit heures (SEABURY, WAISBREN et coll.). Après quelques jours de traitement, il y a un effet d'accumulation et le taux sanguin s'élève à $15, 16/\text{cm}^3$ (SEABURY).

La Néomycine administrée par voie intra-musculaire diffuse dans le liquide céphalo-rachidien et dans la plèvre. Dans la plèvre, WAISBREN et coll. ont obtenu des taux de $10/\text{cm}^3$ avec 2 g de Néomycine intra-musculaire par jour. Les taux rachidiens sont moins importants ($1,25/\text{cm}^3$).

Cinquante pour cent de la Néomycine administrée par voie intra-musculaire sont retrouvés dans l'urine (WAKSMAN).

3. VOIE ORALE :

La Néomycine utilisée en applications locales ne diffuse pas dans le sang : LIVINGOOD et coll. ont recherché la Néomycine dans le sang chez 16 malades traités depuis au moins une semaine par une pommade à la Néomycine ($5 \text{ mg}/\text{cm}^3$) ou par des compresses imbibées de Néomycine (solution à 1 ou $5 \text{ mg}/\text{cm}^3$). Chez 2 sujets seulement, ils ont trouvé des taux sanguins mesurables, d'ailleurs très faibles (inférieurs à $1/\text{cm}^3$). Il s'agissait de sujets chez qui les lésions traitées par la Néomycine représentaient 20 % de la surface corporelle (brûlures du deuxième et troisième degré).

La Néomycine utilisée en applications locales donne au niveau de la lésion des concentrations très importantes d'antibiotiques.

TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

1. TOXICITÉ AIGUE CHEZ L'ANIMAL :

Les études ont été faites principalement chez la souris.

Les préparations non purifiées qui ont fait l'objet des premières études étaient moins toxiques que le sulfate de Néomycine ; ainsi la souris supportait en injection sous-cutanée avec les premières préparations des doses de 330 à 380 mg/kg, alors que la DL50 du sulfate de Néomycine en injection sous-cutanée est de 120 mg/kg à 250 mg/kg (WAKSMAN, SPENCER et coll.).

D'une façon générale, la toxicité aiguë après injection sous-cutanée et la toxicité aiguë après injection intra-péritonéale sont comparables. La toxicité aiguë *per os* est très basse ; la toxicité par voie intra-veineuse est relativement élevée (cf. *tableau*).

Toxicité aiguë du sulfate de Néomycine chez la souris
(d'après SPENCER et coll.)

Per os	DL ₅₀	2.880	mg/kg
Intra-veineux	DL ₅₀	14,8	mg/kg
Intra-pleural	DL ₅₀	116	mg/kg
Sous-cutané	DL ₅₀	120	mg/kg

2. TOXICITÉ CHRONIQUE :

Administrée par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, la Néomycine provoque chez le rat, le chien et le cobaye des lésions rénales portant principalement sur les tubes contournés.

WELCH a observé ces lésions chez le chien, après administration de 66 mg/kg par jour par voie intra-musculaire, dose qui entraîne la mort après six à dix-neuf jours de traitement. Les reins ne présentent pas de lésions macroscopiques très marquées mais l'examen histologique montre des lésions de nécrose de l'épithélium des tubes contournés, portant sur la majorité de ces tubes. HOBBS a également observé ces lésions rénales chez des chiens ayant reçu des doses moitié moindre en injection sous-cutanée.

Ces lésions rénales ont été décrites chez le rat par WELCH et coll. et chez le cobaye par KARLSON et coll. Dans l'étude de KARLSON, les cobayes étaient traités pour une tuberculose expérimentale et ne présentant cliniquement aucun signe anormal.

TOXICITÉ CHEZ L'HOMME

L'administration par voie intra-musculaire entraîne des manifestations toxiques qui se traduisent le plus fréquemment (24 malades sur 32 dans la série traitée par WAISBREN et coll.) par des signes transitoires d'irritation rénale : albuminurie, cylindrurie, oligurie, et quelquefois azotémie, isolées ou associées. Chez les sujets présentant avant le traitement une insuffisance rénale, l'azotémie est de règle, souvent importante et forçant à interrompre le traitement.

PERRY, WAISBREN et coll. ont pu vérifier anatomiquement chez des sujets présentant au cours du traitement une albuminurie modérée et

morts d'une méningite tuberculeuse, l'existence de lésions rénales du même type que celles décrites chez l'animal.

Les accidents toxiques auditifs sont moins fréquents. Ils s'observent le plus souvent chez des sujets présentant une diminution de l'excrétion rénale de l'antibiotique due à une insuffisance fonctionnelle rénale ou à la prolongation du traitement. Mais ils peuvent survenir également après des traitements de courte durée : chez un malade de DUNCAN et coll., le traitement a dû être interrompu après soixante-douze heures et une dose totale de 5 g environ, devant l'apparition d'une atteinte auditive et d'une azotémie.

Les troubles auditifs apparaissent souvent après l'arrêt du traitement (une à deux semaines après). SEABURY a insisté sur leur apparition plus fréquente chez les sujets antérieurement traités par la Streptomycine, faisant penser à un effet additif des toxicités cochléaires de ces deux antibiotiques.

L'atteinte de l'audition est de degré variable, mais d'apparition brutale, sans signe prémonitoire. Elle est rarement régressive.

Aucun accident toxique n'a été signalé après l'utilisation de la Néomycine *per os*, même avec des doses élevées (6 g par jour).

En applications locales, la Néomycine est également parfaitement tolérée par la peau et les muqueuses. Sur la peau saine, la Néomycine à la concentration de 50 %, appliquée en patch-test, ne provoque pas d'irritation. Sur la peau altérée, l'utilisation de solutions à 5 mg cm³ ou de pommade à 5 mg g ne provoque aucune irritation subjective ou objective. Les pommades oculaires à 5 mg g sont parfaitement tolérées par la conjonctive oculaire et la cornée.

UTILISATION CLINIQUE DE LA NÉOMYCINE DANS LES INFECTIONS CUTANÉES

L'étude de l'action de l'antibiotique *in vitro* sur les germes responsables des infections cutanées a montré que, comparée à la Pénicilline, la Bacitracine, l'Auréomycine, la Terramycine et le Chloramphénicol, la Néomycine est l'antibiotique le plus souvent efficace sur les staphylocoques, les *Pseudomonas* et les *Proteus* isolés chez des malades porteurs d'infections cutanées. Ainsi, les 74 souches de *St. aureus* isolées chez leurs malades par LIVINGOOD et coll., les 128 souches isolées par KILE et coll., 90 des 91 souches isolées par CHURCH et coll. étaient toutes sensibles *in vitro* à 5 cm³ au moins d'antibiotique.

Par contre, l'étude de la sensibilité *in vitro* de streptocoques hémolytiques responsables d'infections cutanées a montré que la Néomycine était en général moins active contre ce germe que la Bacitracine, l'Auréomycine, la Terramycine et le Chloramphénicol (LIVINGOOD et coll.). Cependant, 50 % des 43 souches isolées par ces auteurs et 19 des 20 souches isolées par KILE et coll. étaient sensibles à la Néomycine.

La corrélation entre les résultats cliniques et la sensibilité *in vitro* est bonne dans l'ensemble. La Néomycine permet, dans les cas dus à un germe sensible, d'obtenir la guérison des dermatites infectieuses ou l'élimination de l'infection dans les dermatoses surinfectées. Ainsi KILE et coll. ont obtenu :

- 88 % de guérisons ou d'améliorations dans 109 cas d'infection à *Staphylococcus aureus* ;
- 89 % de guérisons ou d'améliorations dans 9 cas d'infection à streptocoque ;
- 73 % de guérisons ou d'améliorations dans 11 cas d'infections mixtes (à streptocoque + staphylocoque).

Au total, les résultats sont particulièrement brillants dans l'impétigo (comme le montrent les travaux de LIVINGOOD et coll., CHURCH et coll., et en France, VAYRE et coll.). Ils sont bons aussi dans les orgelets, les folliculites, l'ecthyma, les dermatites impétiginisées, les brûlures (en particulier dans les brûlures surinfectées par des *Proteus* ou *Pseudomonas*), les sycosis, les otites externes et moyennes, les infections oculaires.

La Néomycine a également l'avantage d'être EXTRÊMEMENT PEU SENSIBILISANTE. Sur les 1.240 cas publiés dans la littérature, on compte un seul cas de sensibilisation.

Le seul accident observé au cours du traitement des infections cutanées par la Néomycine est l'apparition d'une moniliase cutanée (7 malades de KILE) chez des malades traités de façon prolongée, cédant d'ailleurs à l'interruption du traitement, et sans influence sur la cicatrisation.

Les formes utilisées sont les pommades à 5 mg/g dans des excipients gras hydrosolubles et les compresses imbibées d'une solution à 1 à 5 mg/cm².

Dans les otites moyennes, on utilise en instillations locales la solution à 1 mg/cm³ (2 à 4 gouttes toutes les trois heures).

NÉOMYCINE BUCCALE ET ANTISEPSIE INTESTINALE

La Néomycine, administrée *per os* à la dose de 1 g toutes les quatre heures, permet d'obtenir en quarante-huit heures la disparition des bactéries aérobies du contenu intestinal.

Cependant, dans quelques cas (3 malades sur 33 dans une série de POTH et coll., 5 malades sur 37 dans une série de DEARING et coll.), un germe aérobie persiste, le plus souvent : *A. aerogenes*, quelquefois *Pseudomonas*, *E. coli* ou *Strept. faecalis*. C'est pourquoi on a proposé l'association à la Néomycine d'un autre antibiotique, en particulier la Bacitracine.

Le développement des levures, après élimination des autres germes est habituel ; cependant, chez les 350 malades traités par POTH et coll., et les 68 malades traités par DEARING et coll. avant une intervention sur le tube digestif, aucun cas de manifestation clinique due à l'infection fongique n'a été observé.

D'autre part, il est intéressant de noter que l'étude expérimentale faite par POTH et coll. a montré que la Néomycine ne retardait pas mais au contraire favorisait la cicatrisation des sutures digestives.

On peut également, au cours d'une intervention sur le tube digestif, chez les malades pour qui la préparation par la Néomycine *per os* a été impossible (intervention d'urgence, occlusion) irriguer le tube digestif avec une solution de Néomycine à 1 % (jusqu'à 1 litre de cette solution), ce qui assure la disparition des bactéries sensibles en trente minutes, et pratiquer des irrigations péritonéales (dose maxima : 0,50 à 1 g).

NÉOMYCINE « PER OS » ET INFECTIONS INTESTINALES

A la suite des travaux de FELSENFELD et coll. montrant l'activité de la Néomycine *in vitro* sur l'amibe et *in vivo* sur l'amibiase expérimentale, MAC VAY et coll. ont utilisé la Néomycine *per os* dans l'amibiase chez l'homme. La dose de 1.600.000 U en sept jours n'est pas toujours suffisante et une deuxième cure est parfois nécessaire : 4.800.000 U (24 g) en douze jours semblent plus efficaces (8 malades, guérison).

Les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec l'association synergique Néomycine + Bacitracine : FELSENFELD et coll. ont obtenu avec la Néomycine (1.000 à 4.000 U/kg par jour) associée à la Bacitracine (250 à 500 U/kg par jour) d'excellents résultats dans l'amibiase (41 malades sur 48 ont guéri et sont restés guéris pendant trois à six mois) et dans les diarrhées infantiles (47 cas traités ont guéri en quatre jours au maximum). De même KADISON et BOROVSKY administrant à des enfants de moins de un an 2.000 U de Bacitracine et 10.000 U de Néomycine toutes les six heures, ont obtenu la guérison des syndromes diarrhéiques en 3,34 jours contre 6,44 jours dans un groupe témoin recevant un autre antibiotique.

NÉOMYCINE INTRA-MUSCULAIRE

L'expérimentation de la Néomycine en tuberculose humaine a montré que la toxicité rénale et auditive de cet antibiotique et son efficacité souvent peu nette devaient faire renoncer à son emploi.

OBSERVATIONS

Pour les diverses observations que nous publions ci-après, nous avons employé le collyre à la Néomycine à 0,35 pour 100.

Le traitement comportait des instillations répétées de collyre à la Néomycine à raison de 11 gouttes, 3 à 4 fois par jour. Dans certains cas, nous avons associé un traitement adjuvant que nous signalons lors de chaque observation.

OBSERVATION N° 1

Madame L... Y., soixante-neuf ans, nous consulte pour conjonctivite aiguë de l'œil gauche, contractée en soignant son mari atteint antérieurement de conjonctivite.

Le tableau clinique est celui d'une conjonctivite aiguë.

L'acuité visuelle est de 8/10° à droite, 6/10° à gauche.

Les voies lacrymales sont perméables sans reflux.

Il existe un petit ganglion prétragéen sensible à la palpation.

L'examen du frottis conjonctival révèle des polynucléaires altérés et des pneumocoques.

On prescrit un traitement par instillation de collyre tri-antibiotique trois fois par jour.

Au bout de trois jours, on note une réaction allergique très importante avec gros œdème des paupières, eczéma suintant, chémosis, prurit intense.

L'acuité visuelle est de 2/10° consécutive à une infiltration œdémateuse de la cornée. L'œil droit participe également au processus allergique et l'acuité visuelle n'est plus que de 4/10°.

Devant l'importance des signes fonctionnels, on arrête les instillations de collyre tri-antibiotique et l'on entreprend le traitement suivant :

Phénergan *per os*, à raison de 3 comprimés par vingt-quatre heures.

Badigeonnage des paupières chaque jour à la solution aqueuse de nitrate d'argent à 2 pour 100 complété par l'application locale de pâte à l'eau du Codex.

Instillation trois fois par jour de collyre à la Néomycine.

Au bout de trois jours, on constate une amélioration très importante des signes fonctionnels et objectifs. L'acuité visuelle notamment est remontée à 8/10° à l'œil droit et 4/10° à l'œil gauche. Le traitement précédemment entrepris est continué et la guérison est obtenue au cinquième jour.

La malade déclare être soulagée par les instillations locale de Néomycine qui calment notamment le prurit et la sensation de « cuisson de l'œil ».

OBSERVATION N° 2

L'enfant A... B., cinq ans, nous est amené en consultation pour blépharite de la paupière supérieure droite survenue depuis quarante-huit heures environ.

La paupière est rouge, œdématiée, recouvrant la partie supérieure de la cornée.

Le frottis conjonctival décèle de nombreux polynucléaires et des staphylocoques.

Nous instituons un traitement par instillations de collyre à la Néomycine à raison de 4 instillations par jour.

Au bout de trois jours, nous constatons une grosse amélioration. Le frottis conjonctival est négatif, cependant il persiste une rougeur discrète de la paupière supérieure. Le traitement est continué de la même façon.

Au cinquième jour, la guérison est complète.

OBSERVATION N° 3

Monsieur R... B., dix-sept ans, étudiant, nous consulte pour kératite ponctuée superficielle récidivante de l'œil gauche survenue depuis cinq jours environ.

Le malade se plaint de larmolement et de photophobie, l'acuité visuelle est de 9/10° à gauche et de 10/10° à droite.

A l'examen, on note un cercle périkeratique discret et de nombreux petits infiltrats cornéens sous-épithéliaux. Certains se sont ulcérés et prennent la fluorescéine.

Les voies lacrymales sont perméables.

La sensibilité cornéenne est normale dans tous les secteurs.

L'humeur aqueuse est claire et le fond d'œil normal.

Le frottis conjonctival révèle quelques cellules épithéliales.

Monsieur R... B. nous a déjà consulté à plusieurs reprises pour des poussées de kératite ponctuée superficielle. Les poussées ont évolué favorablement en l'espace de dix à quinze jours, sous l'influence de divers traitements proposés.

Nous instituons un traitement par instillations de collyre à la Néomycine à raison de 4 instillations par heure.

Dès le premier jour du traitement, l'amélioration fonctionnelle est manifeste et la guérison est obtenue en cinq jours.

OBSERVATION N° 4

Mlle P... Y., quatorze ans, a consulté dans le Service de multiples fois pour kératite ponctuée superficielle récidivante.

On note, à chaque poussée, une photophobie et un blépharospasme intense et des érosions épithéliales prenant la fluorescéine. La maladie évolue favorablement en quinze à vingt jours après le début d'un traitement comprenant des instillations de collyre à l'atropine, de collyre à l'Auréomycine et l'application de pommade au bleu de méthylène.

Le 8 juin, l'enfant nous consulte à nouveau pour kératite ponctuée superficielle de l'œil droit. Il a été institué depuis une semaine un traitement par instillations de collyre à l'atropine et collyre tri-antibiotique.

L'enfant se plaint de douleurs oculaires avec photophobie et larmoiement de l'œil droit.

On note un blépharospasme important ; l'acuité visuelle est de 2/10^e à droite, 7/10^e à gauche.

Nous observons à l'œil droit un eczéma des paupières avec œdème et croûtes à la base des cils.

La conjonctive est rouge, œdématiée, sans dépôt purulent dans les culs-de-sac.

Il existe un cercle péricératique net.

A la lampe à fente, nous observons à l'œil droit deux infiltrats blancs mummulaires, gris blanchâtre, sous-épithéliaux, situés à la périphérie de la cornée sur le méridien de 11 heures. La cornée dans son ensemble est trouble, œdémateuse, ne prenant pas la fluorescéine.

Les voies lacrymales sont perméables sans reflux.

Le frottis conjonctival ne révèle aucun germe.

On prescrit un traitement par instillations de collyre à la Néomycine 3 fois par jour, associé à l'instillation de collyre à l'atropine à 1 % en une fois par vingt-quatre heures.

Nous revoyons la malade au bout de cinq jours, l'amélioration est considérable et s'est manifestée dès le début du traitement. Les signes fonctionnels ont disparu, l'acuité visuelle est remontée à 9/10^e au trou sténopéique, les paupières ont repris un aspect normal. Il persiste un léger eczéma de l'angle externe.

Il n'y a plus de cercle péricératique mais la conjonctive est encore un peu œdémateuse, la cornée a repris sa transparence, sauf au niveau des infiltrats sous-épithéliaux qui sont encore visibles quoique en très nette régression.

On arrête les instillations d'atropine et l'on continue le traitement par le collyre à la Néomycine. Huit jours après le début du traitement, la guérison est obtenue.

OBSERVATION N° 5

Monsieur M... A. nous consulte pour conjonctivite aiguë de l'œil droit dont le début remonte à quatre jours.

Les yeux sont collés le matin et larmoyants.

Les conjonctives sont très rouges et présentent des sécrétions purulentes abondantes dans les culs-de-sac.

L'acuité visuelle est normale.

Les voies lacrymales sont perméables.

Des bains d'yeux à l'eau de camomille pratiqués par le malade ont provoqué depuis quarante-huit heures un eczéma suintant des paupières.

Le frottis conjonctival révèle la présence de nombreux polynucléaires altérés et de staphylocoques.

On entreprend un traitement par instillations de collyre à la Néomycine quatre fois par jour.

Il y a guérison en quarante-huit heures. La réaction eczémateuse est complètement disparue en trois jours.

OBSERVATION N° 6

Monsieur F... A., trente ans, nous a consulté à plusieurs reprises pour irritation conjonctivale avec sensation de sable dans l'œil.

Le malade se dit exposé à recevoir des poussières dans les yeux durant son travail ; les paupières sont collées le matin.

À l'examen, on remarque des conjonctives hyperhémées avec cicatrice de trachome au niveau de la conjonctive tarsale supérieure. Il existe de petites croûtes à la base des cils et des sécrétions muco-purulentes dans les culs-de-sac.

Les voies lacrymales sont perméables sans reflux.

Le frottis conjonctival révèle : à l'œil droit, des cellules épithéliales ; à l'œil gauche, des polynucléaires. Il n'a pas été trouvé de germes à l'examen direct.

Plusieurs traitements (Sulfucétamide, Tifomycine, sulfate de zinc, Privine) ont déjà été entrepris sans amener d'amélioration considérable.

On entreprend un traitement par instillations de collyre à la Néomycine.

Au bout de trois jours, le malade revient et se déclare guéri. Il y a disparition des signes fonctionnels et les paupières ne sont plus collées. La conjonctive est normale, le bord ciliaire également.

Remarque : le malade se plaint de douleurs à l'instillation de collyre.

OBSERVATION N° 7

Madame G... F., soixante-neuf ans, doit être opérée de cataracte de l'œil gauche, mais elle présente une conjonctive palpébrale inférieure rouge.

Un frottis des V.L. révèle des cellules épithéliales des bacilles massués et des pneumocoques.

On entreprend un traitement par instillations de collyre à la Néomycine à raison de 4 instillations par jour.

Un second frottis est effectué au bout de quarante-huit heures. Il se révèle négatif et l'opération peut être entreprise.

OBSERVATION N° 8

Madame R... J., cinquante-huit ans, femme de ménage, nous consulte pour conjonctivite bilatérale récidivante traitée à plusieurs reprises dans le Service.

Au cours des différentes observations sont notées une acuité visuelle à 10/10° aux deux yeux. Plusieurs recherches bactériologiques ont révélé la présence de pneumocoques dans le frottis conjonctival.

Divers traitements ont été institués, notamment : propionate de soude, sulfate de zinc, Merseptyl, Pénicilline, collyre tri-antibiotique.

Lorsque nous examinons la malade, nous remarquons une légère hyperhémie conjonctivale et des croûtes à la base des cils ; les voies lacrymales sont perméables, l'acuité visuelle est de 10/10°.

Le frottis conjonctival révèle dans les deux yeux la présence de polynucléaires et de pneumocoques.

Nous instituons un traitement par instillations d'un collyre à la Néomycine, à raison d'une instillation matin, midi et soir.

Au bout de trois jours, un frottis conjonctival notifie la disparition des pneumocoques ; cependant il persiste une conjonctive encore hyperhémée, surtout au niveau du bord palpébral. Les signes fonctionnels sont en nette régression.

Au bout de sept jours, la malade se déclare guérie.

Comme il s'agit d'une conjonctivite chronique à épisodes subaigus récidivante, nous conseillons à la malade de continuer le traitement encore une semaine et de revenir nous voir à la première réapparition d'un quelconque signe fonctionnel.

Au bout d'un mois, nous n'avons pas revu la malade et nous pensons que la guérison peut être tenue comme définitive.

OBSERVATION N° 9

Monsieur L... A., quarante-cinq ans, nous consulte pour blépharo-conjonctivite subaiguë de l'œil droit survenue à la suite de projection d'huile minérale chaude au niveau de la conjonctive palpébrale inférieure, il y a une quinzaine de jours.

Le malade se plaint de douleurs vives et de larmoiements devenus plus importants depuis trois jours ; les paupières sont collées le matin ; l'acuité visuelle est de 10/10°.

A l'examen, nous observons une paupière inférieure droite rouge, œdématiée, une injection conjonctivale importante, des sécrétions muco-purulentes dans le cul-de-sac inférieur. L'examen à la lampe à fente montre, au niveau de la conjonctive palpébrale inférieure, une cicatrice de brûlure anfractueuse blanc jaunâtre. Au niveau de cette érosion, la réaction inflammatoire est maximum, caractérisée par une hyperplasie papillaire.

L'examen des sécrétions conjonctivales montre de très nombreux polynucléaires altérés. On ne trouve pas de germes à l'examen direct.

Le malade n'a subi jusqu'à ce jour aucun traitement hormis des lavages à l'eau bouillie tiède.

On prescrit des instillations de collyre à la Néomycine à répéter 4 fois par jour.

Nous revoyons le malade au bout de deux jours. L'amélioration est considérable. Les signes fonctionnels ont disparu. Il persiste seulement une zone circulaire de conjonctive encore rouge aux alentours de la cicatrice de brûlure.

Au bout de quatre jours : guérison.

OBSERVATION N° 10

Madame L... A., soixante-huit ans, sans profession, nous consulte pour kérato-conjonctivite de l'œil droit survenue depuis quarante-huit heures environ.

L'œil droit est rouge et collé le matin. La malade se plaint de douleurs oculaires, larmoiement et photophobie.

A l'examen, nous observons une rougeur conjonctivale prédominant au limbe de 9 heures. A ce niveau, la cornée apparaît terne, infiltrée de façon diffuse.

La sensibilité cornéenne est normale aux deux yeux.

Les voies lacrymales sont perméables sans reflux.

Nous ne pouvons tester l'acuité visuelle de l'œil droit en raison d'une cataracte sénile développée à cet œil depuis six mois environ.

Le frottis conjonctival révèle de nombreux polynucléaires, des cellules épithéliales. On ne trouve pas de germes à l'examen direct.

Nous instituons un traitement par instillations de Néomycine à raison de 3 instillations par vingt-quatre heures.

Nous constatons une amélioration progressive des signes physiques et fonctionnels durant les jours qui suivent le début du traitement.

La guérison est obtenue au bout de onze jours.

OBSERVATION N° 11

Monsieur P... J., soixante-dix ans, chimiste, nous consulte pour douleurs oculaires accompagnées de larmolement et de photophobie survenues à l'œil droit depuis une semaine environ.

L'acuité visuelle est de 7/10^e à l'œil droit, 10/10^e à l'œil gauche après correction optique.

A l'examen, nous observons un cercle périkeratique discret, une cornée trouble et une petite ulcération superficielle de la taille d'une petite tête d'épingle située à la partie périphérique de la cornée sur le méridien de 2 heures. L'ulcération cornéenne prend la fluorescéine.

L'examen du frottis conjonctival révèle des polynucléaires, des cellules épithéliales. Il n'a pas été trouvé de germes à l'examen direct, par contre plusieurs colonies de staphylocoques blancs ont poussé sur gélose après vingt-quatre heures d'étuve.

Sur l'observation du malade, nous voyons que Monsieur P... J. a déjà été traité par notre Service pour kératite superficielle en octobre 1945, janvier 1946 et novembre 1950. A ces différentes époques, il n'a pas été pratiqué d'examen de laboratoire. Traitée par instillation d'atropine et de pommades désinfectantes (proléocaïne, bleu de méthylène), la maladie a évolué favorablement vers la guérison dans un délai de sept à dix jours.

Nous instituons un traitement par instillations de collyre à la Néomycine à raison de 4 instillations par vingt-quatre heures.

Nous revoyons le malade au bout de quatre jours. Les signes fonctionnels ont disparu depuis vingt-quatre heures, l'acuité visuelle est de 9/10^e. Il n'y a plus de cercle périkeratique. Au niveau de l'ulcération cornéenne, persiste une petite zone blanche cicatricielle ne prenant plus la fluorescéine.

Nous faisons arrêter tout traitement et nous demandons au malade de revenir nous voir si les signes fonctionnels réapparaissent.

Le malade n'étant pas revenu nous voir, nous concluons à la guérison de l'ulcération cornéenne superficielle en quatre jours.

OBSERVATION N° 12

Madame L... M., soixante-six ans, commerçante, nous consulte pour conjonctivite aiguë bilatérale survenue il y a trois jours environ.

La malade se plaint de picotements oculaires avec sensation de graviers dans les yeux et de larmoiement ; les paupières sont collées le matin. L'acuité visuelle est de 8/10^e à chaque œil après correction optique.

A l'examen, nous observons une rougeur conjonctivale diffuse avec prédominance aux culs-de-sac inférieurs. Les voies lacrymales sont perméables sans reflux.

Le frottis conjonctival révèle aux deux yeux des polynucléaires, des cellules épithéliales, des pneumocoques et des bacilles massués.

Nous instituons un traitement par collyre à la Néomycine à raison de 4 instillations dans les deux yeux par vingt-quatre heures.

Nous revoyons la malade au bout de deux jours. Les signes fonctionnels ont disparu vingt-quatre heures après le début du traitement. Il n'y a plus de rougeur conjonctivale. Le frottis conjonctival est négatif. Nous pouvons parler de guérison complète.

OBSERVATION N° 13

Monsieur H... C., soixante-quinze ans, charcutier, nous consulte pour conjonctivite subaiguë bilatérale survenue depuis quatre jours environ.

Le malade se plaint de sensation de cuisson, de picotements et de larmoiement ; les paupières sont collées le matin.

A l'examen, nous observons des conjonctives hyperhémisées avec maximum de rougeur à l'angle interne. L'acuité visuelle est de 9/10^e à l'œil droit, 7/10^e à l'œil gauche. Les voies lacrymales sont perméables mais l'on remarque un net reflux par les points lacrymaux supérieurs.

Le frottis conjonctival révèle des polynucléaires et des pneumocoques.

Nous instituons un traitement par instillations de collyre à la Néomycine quatre fois par jour.

Au bout du quatrième jour, l'amélioration est considérable.

Au septième jour, la guérison est totale.

OBSERVATION N° 14

Monsieur Z... A., cinquante ans, coupeur en chaussures, nous consulte pour blépharo-conjonctivite de l'œil gauche survenue depuis quatre jours environ.

Les signes fonctionnels sont importants, caractérisés par des douleurs avec prurit. Les yeux sont collés le matin.

A l'examen, on note une paupière supérieure gauche rouge, œdématisée, des conjonctives palpébrales et bulbaires rouges avec hyperhémie maximum au niveau des culs-de-sac qui sont encombrés de sécrétions muco-purulentes.

Les voies lacrymales sont perméables.

L'acuité visuelle est de 10/10° aux deux yeux.

Le frottis conjonctival montre des polynucléaires et de nombreux pneumocoques.

On institue un traitement par instillations de collyre à la Néomycine 4 fois par jour.

On revoit le malade au bout de deux jours. Les signes fonctionnels ont totalement disparu, et le malade déclare avoir été guéri au bout de vingt-quatre heures. Les conjonctives sont parfaitement normales.

Le frottis conjonctival est négatif.

OBSERVATION N° 15

Madame G... M., cinquante-sept ans, concierge, nous consulte pour conjonctivite eczémateuse de l'œil gauche consécutive à la projection dans l'œil d'une écaille de peinture il y a environ quinze jours.

La malade se plaint de douleurs avec prurit intense ; les yeux sont larmoyants et collés le matin.

A l'examen, on note des conjonctives rouges, œdématisées, une cicatrice cornéenne à 11 heures, ne prenant pas la fluorescéine, les paupières supérieure et inférieure gauches sont œdématisées, rouges, et l'on note un eczéma important ainsi que des lésions de grattage.

Les voies lacrymales sont perméables sans reflux.

L'acuité visuelle est de 10/10° à chaque œil.

Il n'y a pas de corps étranger sous-palpébral.

Les traitements déjà entrepris : collyre à l'Auréomycine, lavages des V.L. à la solufontamide n'ont fait qu'augmenter les lésions d'eczéma et la malade a arrêté spontanément tout traitement depuis deux jours.

Un frottis conjonctival révèle à l'œil gauche des staphylocoques et des polynucléaires.

On entreprend un traitement par instillations de collyre à la Néomycine 4 fois par jour.

Nous revoyons la malade au bout de trois jours. L'amélioration est très importante : le prurit a disparu, l'œdème est en nette régression. On continue le traitement aux mêmes doses.

Au bout de cinq jours, la guérison est obtenue.

OBSERVATION N° 16

Madame C...-J... M., soixante-deux ans, femme de ménage, nous consulte pour kérato-conjonctivite de l'œil droit apparue depuis huit jours environ avec, depuis quarante-huit heures, apparition d'un eczéma palpébral après instillation de Chloramphénicol et Sulfacétamide.

La malade se plaint de douleurs à type de corps étranger de l'œil droit, accompagnées de larmoiement et de photophobie ; les yeux sont rouges et collés le matin. Le prurit est intense.

A l'examen, l'œil droit montre :

— Des lésions eczémateuses des paupières.

— Des conjonctives rouges infiltrées d'œdème.

— Un point de kératite superficielle prenant la fluorescéine situé au limbe de 6 heures.

Il n'y a pas de corps étranger sous-conjonctival, pas de précipités, pas de Tyndall.

Les voies lacrymales sont perméables, la tension oculaire normale.

Le frottis conjonctival révèle de nombreux polynucléaires. Il n'y a pas de germes à l'examen direct, ce qui ne surprend pas après le traitement local aux antibiotiques.

On institue un traitement par instillations de collyre à la Néomycine 4 fois par jour.

Au bout de quatre jours, l'amélioration est considérable. L'œdème des paupières a presque complètement régressé et les lésions d'eczéma ont disparu. La conjonctive est normale et la cornée ne prend plus la fluorescéine.

Au septième jour, la guérison complète est obtenue.

OBSERVATION N° 17

Monsieur D... G., nous consulte pour conjonctivite aiguë bilatérale surtout marquée à l'œil droit.

Le frottis conjonctival met en évidence des pneumocoques et de nombreux polynucléaires.

On entreprend un traitement par instillations de collyre à la Néomycine 3 fois par jour.

Au bout de quarante-huit heures, l'amélioration des signes fonctionnels et physiques est considérable.

La guérison complète est obtenue en cinq jours.

OBSERVATION N° 18

L'enfant L...-B... R., sept ans, nous est amené en consultation pour kérato-conjonctivite phlycténulaire de l'œil droit, la photophobie et le blépharospasme sont intenses.

A l'examen, on note une phlyctène limbique d'un millimètre de diamètre environ empiétant à la fois sur la conjonctive et la cornée au niveau du méridien de 11 heures.

Le frottis conjonctival est négatif.

L'état général de l'enfant est bon. On ne note ni lésions impétigineuses ni lésions ganglionnaires. Un examen O.R.L. se révèle négatif.

La cuti-réaction à la tuberculine est fortement positive et une radiographie pulmonaire montre une réaction ganglionnaire des hiles.

On institue un traitement local par instillations de collyre à la Néomycine. Celui-ci amène en vingt-quatre heures une régression spectaculaire des signes fon-

tionnels et une diminution de la vascularisation péri-phlycténulaire. Il ne nous a pas été permis de suivre plus longtemps le jeune malade car celui-ci a été adressé en aërium pour traiter sa primo-infection tuberculeuse.

OBSERVATION N° 19

Madame Q... J., soixante et onze ans, nous consulte pour conjonctivite de l'œil gauche survenue depuis deux jours.

Le frottis conjonctival révèle des polynucléaires et des pneumocoques.

Les voies lacrymales sont perméables.

On entreprend un traitement par instillation de collyre à la Néomycine.

Au bout de trois jours, on ne note aucune amélioration des signes fonctionnels et objectifs. On complète le traitement par des lavages des voies lacrymales à la Néomycine.

Au septième jour, il n'y a aucune amélioration et l'on change le traitement.

Cette observation constitue notre premier échec du traitement des conjonctivites par la Néomycine.

OBSERVATION N° 20

Madame V... B., soixante-quatre ans, consulte pour douleurs oculaires et sus-orbitaires gauches apparues depuis quatre jours environ en même temps qu'une rougeur oculaire avec larmoiements et photophobie.

L'acuité visuelle de l'O.D. est de 9/10°.

L'acuité visuelle de l'O.G. est de 3/10°.

A l'examen, on remarque une ulcération centrale Fluo + ainsi qu'un gros pinceau vasculaire partant du limbe de 2 heures et se dirigeant à travers les lames cornéennes superficielles vers l'ulcération.

Les V.L. O.D.G. sont perméables.

Le frottis montre :

— à droite, des cellules épithéliales et quelques pneumocoques ;

— à gauche, des polynucléaires et de nombreux pneumocoques.

On institue un traitement par instillations de collyre à la Néomycine.

L'amélioration des signes fonctionnels est manifeste dès les premiers jours et la guérison est obtenue en dix jours, où l'A.V. est remontée à 9/10° avec disparition de l'ulcération cornéenne.

Il persiste cependant un pinceau vasculaire grêle venant du limbe.

OBSERVATION N° 21

Madame P... L., soixante-cinq ans, nous consulte pour conjonctivite aiguë bilatérale survenue depuis trois jours environ.

Les paupières sont collées le matin, les yeux sont larmoyants, les conjonctives œdématisées et hyperhémées présentent d'importants dépôts purulents dans les culs-de-sac.

Le frottis conjonctival met en évidence du pus et de nombreux pneumocoques.

On entreprend un traitement par instillations de collyre à la Néomycine.

La malade revient consulter au bout d'une semaine. Elle présente un eczéma des paupières, car dépassant nos indications elle avait employé le collyre 6 à 8 fois par jour pendant sept jours, et ceci malgré la guérison de la conjonctivite au troisième jour.

La cessation du médicament a entraîné sans autres soins la terminaison de l'eczéma sans récurrence de la conjonctivite.

OBSERVATION N° 22

Monsieur M... P., soixante-neuf ans, capitaine de la Marine marchande, nous consulte pour conjonctivite chronique bilatérale traitée depuis un an environ (notamment par collyres au sulfate de zinc, à la Privine, au bleu de méthylène).

Les yeux sont collés le matin et le malade se plaint de larmolement survenant surtout au froid et au vent.

A l'examen, on remarque des conjonctives hyperhémées et œdématisées, surtout du côté droit. Le segment antérieur est normal, les voies lacrymales perméables sans reflux.

Un frottis conjonctival ne décèle pas de germes (mais un traitement anti-infectieux a été poursuivi les jours précédents).

On institue un traitement par collyre à la Néomycine à raison de trois instillations par jour.

Au troisième jour, le malade nous déclare être soulagé de la plupart des malaises qu'il éprouvait (yeux collés le matin, irritation conjonctivale, démangeaisons). Seul persiste le larmolement expliqué par l'œdème du point lacrymal inférieur encore bien visible à l'examen à la lampe à fente.

On associe alors des instillations de collyre à l'adrénaline au traitement anti-infectieux.

La guérison complète est obtenue au bout d'une dizaine de jours.

OBSERVATION N° 23

Monsieur A... S., cinquante-cinq ans, coiffeur, actuellement traité en sanatorium pour tuberculose pulmonaire évolutive, vient nous consulter pour conjonctivite chronique traitée sans succès depuis un mois par divers collyres et pommades antibiotiques dont on ne peut faire préciser que la Pénicilline.

Les signes fonctionnels consistent en irritations conjonctivales, démangeaisons des paupières. Sécrétions conjonctivales engluant les paupières le matin.

A l'examen, on note des paupières rouges, irritées, des conjonctives œdémateuses et hyperhémées. Les voies lacrymales sont perméables.

Le frottis conjonctival révèle de nombreux corps d'inclusion visibles au bleu. Il n'y a pas de germes (les traitements antibiotiques déjà employés expliquent leur absence).

On institue un traitement par instillations de collyre à la Néomycine trois fois par jour.

Nous reverrons le malade au bout d'une semaine. Il nous déclare avoir été amélioré tout de suite et guéri au bout du cinquième jour.

OBSERVATION N° 24

Monsieur T... H., soixante-douze ans, commerçant, nous consulte pour conjonctivite chronique avec larmoiement due à un ectropion de la paupière inférieure gauche avec éversion du point lacrymal.

Du côté gauche, la conjonctive palpébrale inférieure est rouge, éversée. Les traitements entrepris jusqu'alors et l'irritation due à l'épiphora ont amené un eczéma des paupières.

Les voies lacrymales sont perméables avec reflux purulent.

Le frottis conjonctival négatif du côté droit montre à gauche de nombreux polynucléaires, des cellules épithéliales et des pneumocoques. C'est la présence de ces pneumocoques dans le frottis qui nous fait instituer un traitement par collyre à la Néomycine avant de procéder à la cure chirurgicale de l'ectropion.

Au bout de deux jours, nous revoyons le malade qui présente une réaction allergique avec œdème des paupières et lésions eczémateuses.

Nous suspendons les instillations de Néomycine et entreprenons un traitement anti-allergique, qui amène la guérison des réactions allergiques en une semaine.

OBSERVATION N° 25

Monsieur P... D., cinquante-huit ans, nous consulte pour douleurs oculaires à sensation de corps étranger survenues à l'œil gauche depuis vingt-quatre heures.

A l'examen, on note un point de kératite superficielle prenant la coloration à la fluorescéine et situé à la périphérie de la cornée sur le méridien de 11 heures.

Il existe un cercle périkératique discret maximum en regard de l'ulcération.

Les voies lacrymales sont perméables sans reflux.

Un traitement par instillations de collyre à la Néomycine associées à l'atropine amène la guérison en quarante-huit heures.

OBSERVATION N° 26

Madame L... J., soixante-quinze ans, nous consulte pour conjonctivite subaiguë bilatérale survenue depuis trois jours environ.

Les yeux sont collés le matin, rouges et larmoyants.

Les voies lacrymales sont perméables sans reflux.

Un frottis conjonctival révèle quelques polynucléaires des cellules et l'absence de germes.

On institue un traitement par instillations de collyre à la Néomycine qui amène la guérison en quatre jours.

OBSERVATION N° 27

Monsieur P... C., vingt-cinq ans, typographe, vient nous consulter pour conjonctivite bilatérale surtout marquée à l'œil gauche, survenue depuis une semaine environ et déjà traitée par instillations de collyre au Biocidan. Les conjonctives sont surtout rouges et présentent à la conjonctive palpébrale inférieure des granulations visibles à la lampe à fente. Il n'existe pas de ganglion prétragéen.

Le frottis conjonctival est négatif à l'O.D. et montre à l'œil gauche de nombreux polynucléaires et des pneumocoques.

Un traitement par instillations de collyre à la Néomycine amène une amélioration importante des signes fonctionnels en deux jours avec négatification du frottis conjonctival.

La guérison est obtenue en une semaine.

Signalons que le malade se plaint de picotements à l'instillation du collyre.

OBSERVATION N° 28

Monsieur F... R., trente-trois ans, tourneur, présente une blépharite de la paupière supérieure droite avec orgelet de l'angle interne à la suite d'une brûlure superficielle survenue au cours de son travail.

Un frottis conjonctival met en évidence des staphylocoques.

Un traitement par instillations de collyre à la Néomycine associée à l'application de pommade à la Néomycine sur la paupière amène la guérison en quarante-huit heures.

Signalons que le malade se plaint de picotements à l'instillation du collyre.

OBSERVATION N° 29

Madame W... E., cinquante-trois ans, nous consulte pour conjonctivite aiguë de l'œil droit survenue depuis vingt-quatre heures.

L'œil est rouge, les paupières collées le matin sont légèrement œdématisées, les voies lacrymales sont perméables.

Un frottis conjonctival révèle des polynucléaires et des pneumocoques.

Un traitement par instillations de collyre à la Néomycine amène la guérison en quarante-huit heures.

OBSERVATION N° 30

Monsieur E... B.-M., cinquante-quatre ans, ancien trachomateux, nous consulte pour conjonctivite chronique bilatérale déjà traitée depuis plusieurs mois (huit à

dix) de façon intermittente par différents collyres dont nous ne pouvons faire préciser la nature par le malade.

Les yeux sont rouges, larmoyants, collés le matin.

À l'examen, on note une hyperhémie conjonctivale sans caractère particulier et une ligne d'Arlt témoin du trachome ancien.

Le frottis conjonctival montre de nombreux polynucléaires, de nombreuses cellules épithéliales, quelques corps en inclusion. Il n'y a pas de germes à l'examen direct.

Le traitement par instillation de collyre à la Néomycine amène en trois jours une grande amélioration des signes fonctionnels. Au dixième jour, on peut parler de guérison et maintenant un recul de quatre mois peut faire envisager la guérison complète et définitive.

OBSERVATION N° 31

L'enfant M... H., cinq ans et demi, nous est amenée en consultation pour conjonctivite aiguë bilatérale.

Un frottis conjonctival révèle du pus et des staphylocoques.

Un traitement par collyre à la Néomycine est institué et la guérison est obtenue en quatre jours.

OBSERVATION N° 32

Monsieur H... C., soixante-quinze ans, charcutier, nous consulte pour conjonctivite bilatérale.

Un frottis conjonctival met en évidence des pneumocoques.

Un traitement par collyre à la Néomycine est institué.

On note une nette amélioration des signes fonctionnels au troisième jour du traitement. La guérison est obtenue au bout de dix jours.

OBSERVATION N° 33

Madame S... M., soixante et un ans, téléphoniste, nous consulte pour irritation conjonctivale chronique caractérisée par des démangeaisons des paupières qui sont parfois collées le matin. Les yeux sont volontiers larmoyants, surtout après exposition au vent et au froid.

De multiples traitements ont déjà été essayés : borate de soude, propionate de soude, vert sulfo, Privine. Aucun n'a donné de résultats vraiment probants.

À l'examen, on note des conjonctives rouges sans caractère particulier. Les voies lacrymales sont perméables avec reflux, la tension oculaire normale.

Un frottis conjonctival révèle des polynucléaires et des pneumocoques.

Un traitement par instillation de collyre à la Néomycine amène la guérison en quatre jours.

OBSERVATION N° 34

Monsieur D... J., soixante-sept ans, administrateur civil, présente une blépharo-conjonctivite surtout marquée à l'œil gauche, déjà traitée depuis deux mois et eczématisée depuis l'application d'une pommade à l'Auréomycine.

Le frottis conjonctival révèle des polynucléaires et quelques pneumocoques.

Un traitement par la Néomycine en collyre amène une amélioration progressive et la guérison en trois semaines.

OBSERVATION N° 35

Monsieur D... M., trente-neuf ans, metteur au point, nous consulte pour conjonctivite subaiguë bilatérale survenue après projection de poussières dans les yeux et évoluant depuis quinze jours.

Les yeux sont collés le matin, le larmoiement est intense, un eczéma des paupières explique le prurit et les lésions de grattage.

Un traitement par collyre au bleu de méthylène et sulfate de zinc a été institué sans grand résultat mais explique l'absence de germes au frottis conjonctival.

Après traitement par collyre à la Néomycine, la guérison est obtenue en cinq jours.

OBSERVATION N° 36

Monsieur R... A., soixante-six ans, confectonneur, nous consulte pour conjonctivite bilatérale.

Le frottis conjonctival révèle des polynucléaires et des pneumocoques.

Les voies lacrymales sont perméables mais avec reflux important.

On institue un traitement par instillations de collyre à la Néomycine associées à des lavages du sac lacrymal à la Néomycine.

La guérison est obtenue en quinze jours avec perméabilisation des voies lacrymales.

OBSERVATION N° 37

Madame G... M., soixante-deux ans, aviveuse, nous consulte pour une conjonctivite chronique évoluant avec des poussées aiguës depuis plusieurs années.

On remarque un orgelet de la paupière inférieure droite avec blépharite et réaction eczémateuse des paupières, ainsi que plusieurs cils déviés qui frottent la cornée et irritent la conjonctive.

L'acuité visuelle est de 9/10^e aux deux yeux.

Le frottis conjonctival révèle des polynucléaires et des staphylocoques.

De multiples traitements ont été entrepris jusqu'ici avec des succès variables et passagers.

On entreprend le traitement suivant : « Badigeonnage des paupières à la solution de nitrate d'argent à 2 %, instillation de collyre à la Néomycine 4 fois par jour ».

Au troisième jour du traitement, un frottis négatif, l'amélioration de l'état des paupières et de la conjonctive permettent l'électrocoagulation de sept à huit cils entropionnés.

Puis les instillations de collyre à la Néomycine sont encore continuées pendant quinze jours, associées au badigeonnage des paupières au nitrate d'argent 2 fois par semaine.

On constate une amélioration progressive de la conjonctivite. La guérison est obtenue au vingtième jour environ.

Deux mois, ensuite, nous avons eu l'occasion de revoir cette malade qui est revenue nous consulter pour l'électrocoagulation de deux cils à nouveau déviés et elle nous a confirmé la guérison définitive de la conjonctivite.

OBSERVATION N° 38

Monsieur De C... B., vingt-huit ans, charpentier, nous consulte pour conjonctivite de l'œil droit survenue à la suite de projection de poussières de ciment et évoluant depuis douze jours.

L'œil est rouge, larmoyant, présentant des sécrétions purulentes à l'angle interne.

L'acuité visuelle est de 10/10^e à chaque œil.

On remarque de nombreuses croûtes à la base des cils et un eczéma des paupières avec lésions de grattage.

Un traitement par collyre antibiotique a déjà été suivi puis abandonné après l'apparition depuis quarante-huit heures d'un eczéma.

Le frottis conjonctival révèle : à droite, des polynucléaires et des staphylocoques ; à gauche, quelques bacilles massués et pneumocoques.

Un traitement par instillation de collyre à la Néomycine 4 fois par jour, associé à un badigeonnage des paupières avec une solution de nitrate d'argent à 2 %, amène la guérison en cinq jours.

Signalons que le malade se plaint de ce que les « gouttes piquent ».

OBSERVATION N° 39

Monsieur P... A., cinquante-huit ans, présente une kératite ponctuée sous-épithéliale unilatérale qui s'est déclarée il y a deux mois à l'œil gauche après extraction d'un corps étranger superficiel de la cornée.

Actuellement, le malade se plaint de fatigue visuelle et surtout d'éblouissements aux fortes lumières. Plusieurs traitements, notamment par antibiotiques (Auréomycine Terramycine) et Cortisone, n'ont amené aucune amélioration.

L'acuité visuelle est de 8/10^e à l'O.D. et de 5/10^e à l'O.G. après correction optique.

L'examen à la lampe à fente montre un cercle périkératique très discret et, au niveau de la cornée, de multiples petites taches grisâtres, arrondies, disséminées au niveau de la membrane de Benmau.

L'épithélium cornéen est soulevé en regard de chaque infiltrat, mais la coloration par la fluorescéine est négative.

On institue un traitement par instillation de collyre à la Néomycine 3 fois par jour et l'on prescrit les verres correcteurs adéquats légèrement fumés.

Le malade est revu de semaine en semaine pendant un mois.

Il nous déclare une légère amélioration des troubles fonctionnels dont il souffrait, mais l'acuité visuelle reste sans changement ainsi que l'aspect de la cornée à la lampe à fente.

OBSERVATION N° 40

Madame W... R., soixante-neuf ans, nous consulte pour conjonctivite aiguë de l'œil droit associée à une poussée aiguë de dacryocystite chronique.

Les voies lacrymales sont imperméables avec reflux purulent du côté droit.

Après culture, on décèle des staphylocoques blancs sensibles à tous les antibiotiques.

On entreprend un traitement par lavages du sac lacrymal au collyre à la Néomycine deux fois par semaine, associés à des instillations tri-quotidiennes du même collyre.

Une amélioration progressive est obtenue au bout de trois semaines, puis la malade part en vacances et suspend son traitement malgré nos conseils.

Elle revient nous voir deux mois après, victime d'une nouvelle poussée aiguë de dacryocystite.

Un nouveau traitement par Néomycine en instillations et lavages du sac amène la perméabilisation des voies lacrymales en quatre semaines.

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS

NOM	AGE	DIAGNOSTIC	LABO- RATOIRE	TRAITEMENT ANTERIEUR	RESULTATS	DUREE	OBSERVATIONS
Mme L... Y.	60 ans	Conjonctivite aiguë bi- latérale	Pneumo ++	Triantibiotique	Bons	5 jours	Trait. entrepris malgré eczéma ++ par col- lyre triantibiotique. Soulagement des signes fonctionnels après instillation du collyre.
M. A... B.	5 ans	Blépharite	Staphylo +	0	Bons	3 jours	
M. R... B.	17 ans	Kératite épithéliale réci- divante	Pas de germes	0	Bons	5 jours	Malade déjà traité plu- sieurs fois. Evolution 10 à 15 jours avec les traitements antérieurs.
Mlle P... Y.	14 ans	Kératite ponctuée su- perficielle récidivante	Pas de germes		Bons	8 jours	
M. M... A.	66 ans	Conjonctivite avec ec- zéma des paupières	Staphylo ++	0	Très bons	2 jours	Amélioration des signes fonctionnels dès le début des instillations.
M. F... A.	30 ans	Conjonctivite bilatérale	Pas de germes	Sulfacétamide Tifomycine SO ₄ Zn	Bons	2 jours	Se plaint de picote- ments à l'instillation du collyre.
Mme G... F.	69 ans	Blépharite de l'angle in- terne de la paupière inférieure	Pneumo	0	Bons	2 jours	
Mme R... J.	55 ans	Conjonctivite chronique	Pneumo	Multiples			
M. L... A.	45 ans	Blépharo - conjonctivite après projection d'hui- le chaude	Poly + Germes = 0	0	Bons		
Mme L... A.	68 ans	Kérato-conjonctivite	Poly +			11 jours	

M. P... J.	70 ans	Kératite supérieure récidivante	Poly + + Staphylo +	Bons	4 jours	Malade déjà traité pour kératite antérieure- ment.
Mme L... M.	66 ans	Conjonctivite aiguë	Poly Pneumo	0	2 jours	Evolution écourtée par la Néomycine
M. H... C.	75 ans	Conjonctivite aiguë	Poly + Pneumo	0	7 jours	
M. Z... A.	50 ans	Blépharo - conjonctivite aiguë	Poly + Pneumo + +	0	2 jours	
M. G... M.	57 ans	Conjonctivite eczéma- teuse	O.D. germes 0 O.G. staphylo	Auréomycine Sulfotamide	5 jours	
Mme C... J... M.	62 ans	Kérato-conjonctivite de l'œil droit avec ec- zéma	Poly + + G = 0	Chloramphénicol Sulfacétamide	7 jours	
M. D... G.	61 ans	Conjonctivite aiguë	Poly + Pneumo + + +	0	3 jours	
M. L... D.-R.	7 ans	Kérato-conjonctivite phlycténulaire	Poly + G = 0 C + + +	Excel. résultats du point de vue fonc- tionnel au bout de 2 jours	2 jours	Cuti-réaction + + + . Adénopathie hilare.
Mme Q... J.	71 ans	Conjonctivite aiguë	Poly + Pneumo	Echec malgré un trait. de 7 jours	8 jours	
V... Berthe 97.713	64 ans	Kératite superficielle Fluo +	Pneumo	0	10 jours	
P... Lucie	65 ans	Conjonctivite aiguë su- perficielle	Pneumo	0	3 jours	Eczéma par traitement intempestif et pro- longé.

TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS (suite)

NOM	AGE	DIAGNOSTIC	LABO- RATOIRE	TRAITEMENT ANTERIEUR	RESULTATS	DUREE	OBSERVATIONS
M... Pierre 56.816	69 ans	Conjonctivite chronique bilatérale	G = 0	Divers antibiotiques SO ² Zn Privine Bleu de méthylène	Bons	15 jours	Traitement au collyre à l'adrénaline associé
A... Salah 051.910	55 ans	Conjonctivite chronique bilatérale	Corps d'inclu- sion ++	Antibiotiques	Très bons	5 jours	
T... Haim 051.852	72 ans	Ectropion de la pau- pière inférieure ayant entraîné l'éversion du point lacrymal, une infection conjoncti- vale, un épiphora et de l'eczéma	Poly ++ Cellules Pneumo	Multiples mais non déterminés	Mauvais		Réaction allergique avec accentuation de l'eczéma préexistant.
P... Désiré 052.151	58 ans	Kératite superficielle Fluo +		0	Excellents	2 jours	Traitement à l'atropine associé
L... Jeanne 56.797	75 ans	Conjonctivite bilatérale subaiguë	Poly Cellules	0	Bons	4 jours	
P... Christian 52.289	25 ans	Conjonctivite bilatérale surtout marquée à l'œil droit	Poly Pneumo	Biocidan	Bons	7 jours	Picotement à l'instilla- tion du collyre.
F... Robert	33 ans	Blepharo - conjonctivite de l'œil droit après accident du travail	Staphylo Poly +++	0	Excellents	3 jours	Se plaint de picotement à l'instillation du col- lyre.
W... Eglantine	53 ans	Conjonctivite aiguë de l'œil droit	Poly ++ Pneumo	0	Excellents	48 heures	
El B... Mardahée 71.000	54 ans	Conjonctivite chronique bilatérale	Poly G = 0 C ++	Multiples	Bons	10 jours	
M... Hélène	5 ans $\frac{1}{2}$	Conjonctivite aiguë bi- latérale	Poly Staphylo	Excellents	Excellents	4 jours	

H... Camille 78.936	75 ans	Conjonctivite bilatérale subaiguë récidivante	Poly + + Pneumo + +	SO ⁺ Zn Col. triantibiotiques	Bons	10 jours	Les voies lacrymales sont perméables mais avec reflux
S... Madeleine 47.347	61 ans	Irritation conjonctivale chronique bilatérale	Poly + + Pneumo + +	Borate de soude Propionate de soude	Bons	4 jours	Mais récidive ayant également bien réagi à la Néomycine.
D... Michel 8.351	39 ans	Conjonctivite subaiguë après projection de poussières	Quelques poly G = 0	Bleu de méthylène SO ⁺ Zn	Bons	5 jours	Aucune réaction aller- gique bien qu'il exis- tait avant le traite- ment par la Néomy- cine un eczéma des paupières.
D... Jules 52.418	67 ans	Blépharo - conjonctivite eczématisée	Poly + G = 0	Pommade à l'Auro- mycine	Médiocres	21 jours	Aucune réaction aller- gique bien qu'il y eut un eczéma antérieur.
R... Abraham	66 ans	Conjonctivite	Poly Pneumo	Tifomycine	Assez bons	14 jours	Instillations associées à des lavages du sac lacrymal.
G...	61 ans	Blépharo - conjonctivite chronique ayant en- traîné un ectropion	Poly + G = 0	Multiples	Bons	20 jours	
De C... Belamino	28 ans	Conjonctivite de l'œil droit après projection de ciment	Poly + + Staphylo + +	Col. triantibiotique	Très bons	5 jours	Picotement à l'instilla- tion du collaire.
P... Alphonse 8.291	58 ans	Kératite ponctuée su- perficielle de l'œil gauche		Multiples	Nuls au point de vue objectif	15 jours	Amélioration fonction- nelle légère.
W... Rose	69 ans	Dacryocystite chro- nique	Poly Staphylo		Bons	30 jours	Rechute après traite- ment insuffisant. Evolution favorable à la reprise du traite- ment.
Mme B... M.-A.	52 ans	Conjonctivite aiguë bi- latérale	Poly + + Pneumo + + +	0	Bons	5 jours	

Nous avons résumé en un tableau récapitulatif les observations des malades que nous avons traités.

Il s'agissait le plus souvent de conjonctivites. L'examen de laboratoire (frottis conjonctival) a été pratiqué pour chaque malade et la nature des germes a pu être décelée le plus souvent chez les malades pour lesquels aucun traitement n'avait été institué auparavant.

Les cas traités se répartissent ainsi :

1. CONJONCTIVITES : 27 cas

- 14 conjonctivites à pneumocoques ;
- 3 conjonctivites à staphylocoques ;
- 6 conjonctivites où l'on n'a pu identifier les germes ;
- 4 conjonctivites chroniques.

2. BLÉPHARITES ET BLÉPHARO-CONJONCTIVITES : 6 cas

- 2 blépharo-conjonctivites à pneumocoques ;
- 2 blépharites à staphylocoques ;
- 2 blépharo-conjonctivites où l'on n'a pu identifier le germe, l'une d'entre elles étant survenue après projection d'huile chaude sur la conjonctive palpébrale inférieure.

Parmi ces malades, 8 d'entre eux présentaient des lésions allergiques avec eczéma des paupières.

Résultats :

- 25 guérisons sur 27 ;
- bonne tolérance du collyre. Seuls 5 malades se plaignent de picotements à l'instillation du collyre. Un seul cas d'eczéma des paupières après traitement intempestif et prolongé ;
- très bons résultats dans les conjonctivites et blépharo-conjonctivites avec lésions d'eczéma associées.

Une seule aggravation des lésions allergiques préexistantes, encore s'agissait-il d'un malade au terrain particulièrement allergique. Par contre, 2 malades nous déclarent avoir ressenti du prurit dès les premières instillations du collyre.

Les conjonctivites aiguës et subaiguës ont été guéries après un traitement de deux à dix jours, la durée moyenne étant de cinq jours.

Nous avons pu, dans les conjonctivites chroniques, prolonger le traitement trois semaines et même un mois sans inconvénient. Trois à quatre instillations par jour nous ont paru suffisantes pour obtenir un bon résultat, le seul cas d'eczéma que nous ayons observé étant survenu chez une malade qui de son propre gré avait multiplié les instillations quotidiennes.

Signalons que, dans les 2 échecs observés, il s'agissait de conjonctivites à pneumocoques.

3. KÉRATITES SUPERFICIELLES : 8 cas

L'évolution des kératites épithéliales Fluo + semble être écourtée par l'emploi du collyre à la Néomycine.

Les 3 observations (n^{os} 3, 4 et 11) montrent une évolution nettement écourtée par rapport aux poussées antérieures.

Dans un cas de kérato-conjonctivite de l'enfant, nous avons obtenu une régression spectaculaire des signes fonctionnels en quarante-huit heures.

Par contre, l'évolution d'un cas de kératite ponctuée sous-épithéliale nous a paru non influencée par la Néomycine.

4. ULCÈRES A HYPOPION

Nous avons employé dans quelques cas d'ulcères à hypopion, le collyre à la Néomycine en instillations oculaires, mais l'évolution peu favorable des lésions nous a incité à reprendre les thérapeutiques classiques de cette affection.

CONCLUSIONS

D'après ces observations, nous pouvons donc penser que la Néomycine est, par son large spectre d'action, l'un des antibiotiques les plus efficaces en thérapeutique oculaire.

Le collyre à la Néomycine nous a permis de traiter avec succès :

- 1° Toutes nos conjonctivites et blépharo-conjonctivites à staphylocoques ;
- 2° Quatorze conjonctivites et blépharo-conjonctivites à pneumocoques sur seize ;
- 3° Une dacryocystite chronique à pneumocoques.

Associée à l'atropine, la Néomycine nous a permis d'écourter l'évolution et de guérir :

- 4° Sept kératites superficielles épithéliales ;
- 5° Dans un cas de kérato-conjonctivite phlycténulaire de l'enfant, nous avons obtenu une régression spectaculaire des signes fonctionnels en quarante-huit heures ;
- 6° Par contre, la Néomycine nous a paru sans action dans un cas de kératite ponctuée sous-épithéliale.

L'action de la Néomycine sur l'évolution des ulcères à hypopion nous a paru douteuse.

Le collyre à la Néomycine a paru remarquablement bien toléré.

Il s'est révélé indolore à l'instillation, sauf dans quelques cas où les malades se plaignent de picotements.

Une seule malade a présenté un eczéma des paupières après instillations intempestives de collyre dépassant largement les doses thérapeutiques.

Nous avons employé le collyre chez 8 malades présentant des dermites palpébrales par sensibilisation.

Dans un seul cas, les lésions préexistantes ont été aggravées, encore s'agissait-il d'un malade particulièrement allergique. Par contre, 2 malades nous ont déclaré avoir ressenti une amélioration immédiate des signes fonctionnels et notamment du prurit dès les premières instillations.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
VELTER

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ANONYME. — Neomycin and TB₁-696 : two tuberculucidal drugs. (*Lancet*, G.-B., 13 août 1949, n° 6.572, 290-291.)
- BALDWIN (R.S.). — *In vitro* studies with Neomycin-Bacitracin combinations against several pathogenic enteric bacteria (abstract). (*Bacter. Proc.*, U.S.A., 1951, 51-52.)
- BERNARD (E.), KRIES (B.). — Action sur le bacille de Koch d'un contact intermittent *in vitro* avec la Néomycine. (*Ann. Inst. Pasteur*, France, mars 1951, 80, n° 3, 317-319.)
- BLEGVAD (N.Rh.). — Nebacetin therapy in maxillary sinusitis. (*J. of Laryngol. and Otology*, U.S.A., octobre 1953, 67, n° 10, 635-638.)
- CARR (D.T.), BROWN (H.A.), PFUETZE (K.H.). — Occurrence of deafness in Neomycin therapy. (*J. Amer. Med. Ass.*, septembre 1950, 144, n° 1, 65.)
- CARR (D.T.), PFUETZE (K.H.), BROWN (H.A.), DOUGLASS (B.E.), KARLSON (A.G.). — Neomycin in clinical tuberculosis. (*Amer. Rev. Tuberc.*, avril 1951, 63, n° 4, 427-433.)
- CHURCH (R.). — Neomycin in pyogenic skin disease. (*Brit. Med. J.*, 6 février 1954, n° 4.857, 314-315.)
- CLANCY (C.F.). — The sensitivity of freshly isolated bacteria to Neomycin. (*J. of Bacter.*, U.S.A., 1951, 61, n° 6, 715-720.)
- DEARING (W.H.), NEEDHAM (G.M.). — Effect of oral administration of Neomycin and Oxytetracycline — Terramycin — on the intestinal bacterial flora of man. (*Staff. Meet. Mayo Clin.*, U.S.A., 9 septembre 1953, 28, n° 18, 507-512.)
- Effect of oral administration of Neomycin on the intestinal bacterial flora of man. (*Staff. Meet. Mayo Clin.*, U.S.A., 9 septembre 1953, 28, n° 18, 502-507.)
- DUNCAN (G.C.), CLANCY (C.F.), WOLGAMOT (J.R.), BAIDLEMAN (B.). — Neomycin : results of clinical use in ten cases. (*J. Amer. Med. Ass.*, 1951, 145, n° 3, 75-80.)
- FALK (M.S.), ALLENDE (M.F.). — Neomycin relieves resistant skin ills Permante Found. (*Med. Bull.*, juillet 1953, 2, n° 213, 75-80.)
- FELSENFELD (O.), KADISON (E.R.), ISHIHARA (S.J.). — *In vitro* a *in vivo* tests with newer antibiotics against *Endamoeba histolytica*. (*Amer. J. Public Health*, 1951, 41, 1.078-1.081.)

- FELSENFIELD (O.), VOLINI (I.F.), ISHIHARA (S.J.), BACHMAN (M.G.), YOUNG (V.M.). — A study of the effect of Neomycin and other antibiotics on bacteria, viruses and protozoa. (*J. of Lab. and Clin. Med.*, U.S.A., mars 1950, 35, n° 3, 428-433.)
- FELSENFIELD (O.), VOLINI (I.F.), KADISON (E.R.), ZIMMERMANN (E.), ISHIHARA (S.J.). — Neomycin blood levels in man. (*Amer. J. of Clin. Pathol.*, juillet 1950, 20, n° 20, 670-671.)
- GERSHENFELD (L.), GUARINI (J.R.). — The development of resistance by *Pseudomonas aeruginosa* to Neomycin, Streptomycin and Chloromycetin. (*Amer. J. Pharm.*, 1951, 123, 182-193.)
- GEZON (H.M.), FASAN (D.M.). — Cross resistance of streptococci to fixe streptomyces antibiotics. (*Science*, U.S.A., 1951, 114, 422-423.)
- HOBBY (G.L.), LENERT (T.F.), DOUGHERTY (N.). — The evaluation of Neomycin and other antimicrobial agents of bacterial and fungal origin and substances from higher plants. (*Ann. of New-York Acad. of Sc.*, 1949, 52, 755-781.)
- HOBBY (G.). — Current status of the newer antituberculous agents. (*8th Streptomycin Conference*, Atlanta, 1949, 295-298.)
- HSIE (J.Y.), BRYSON (V.). — Genetic studies on the development of resistance to Neomycin and Dihydrostreptomycin in *Mycobacterium ranae*. (*Amer. Rev. of Tuber.*, septembre 1950, 62, n° 3, 286-299.)
- IVERSON (W.P.), WAKSMAN (S.A.). — Natural and acquired resistance of *Escherichia coli* to Neomycin. (*Bacter. Proc.*, U.S.A., 1952, 52, 38-39.)
- KADISON (E.R.), BOROVSKY (M.P.). — The treatment of infantile diarrhea with a new combinations of antibiotics. (*J. of Pediat.*, U.S.A., 1951, 38, 576-589.)
- KILE (R.L.), ROCKWELL (E.M.), SCHWARZ (J.). — Use of Neomycin in dermatology. (*J. Amer. Med. Ass.*, février 1952, 148, n° 5, 339-343.)
- KILE (R.L.), WELSH (A.L.), MAC AFEE (G.D.). — Topical use of Neomycin. (*Arch. Dermatol. and Syphil.*, U.S.A., décembre 1950, 62, n° 6, 911.)
- LAZAR (A.M.), GOLDIN (M.), AUERBACH (H.). — Treatment of otitis media caused by *Pseudomonas aeruginosa* in infants with Neomycin. (*Arch. of Otolaryngol.*, avril 1952, 55, n° 4, 444-450.)
- LEVADITI (C.), CHAIGNEAU-ARHARD (Mme). — Le traitement par la Néomycine des souris tuberculisées est-il efficace? (*Ann. Inst. Pasteur*, France, septembre 1951, 81, n° 3, 318-320.)
- LIVINGOOD (C.S.), NILASENA (S.), KING (W.G.), STEVENSON (R.A.), MULLINS (J.F.). — Pyogenic infections treated with Neomycin. (*J. Amer. Med. Ass.*, février 1952, 148, n° 5, 334-339.)
- LUND (E.). — Sensitivity of bacteria to Bacitracin and Neomycin. (*Act. Pathol. Microbiol. Scand.*, 1953, 33, n° 2, 161-171.)
- MAC VAY (L.V.), LAIRD (R.L.), STERN (T.N.). — Neomycin in the treatment of human amebiasis. (*Amer. J. Med. Sciences*, janvier 1952, 223, 20-24.)
- PECK (R.L.), HOFFRINE (C.E.), GALE (P.), FOLKERS (K.). — Streptomyces antibiotics. XXIII. Isolation of Neomycin A. (*J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, 71, 2.590-2.591.)

- PETERSON (D.H.), HEINEKE (L.M.). — A paper chromatographic technique and its application to the study of new antibiotics. (*J. Amer. Chem. Soc.*, 1950, 72, 3.598-3.603.)
- POTH (E.J.). — Modern concepts of intestinal antiseptic. (*Amer. Surgeon*, 1952, 18, 572-578.)
- POTH (E.J.), MARTIN (R.G.), FROMM (S.M.), WISE (R.I.), HSIANG (C.M.). — A critical analysis of Neomycin as an intestinal antiseptic. (*Texas Rep. on Biol. and Med.*, 1951, 9, 631-644.)
- PULASKI (E.J.). — Neomycin. (*The Practitioner*, U.S.A., juin 1953, 170, 669-676.)
- RAKE (G.). — The Streptomycin and Neomycin in murine tuberculosis. (*Ann. of New-York Acad. of Sciences*, 1949, 52, 765-770.)
- RAKE (G.), DONOVICK (R.), HAMRE (D.). — Neomycin and p-formicaceranilide, 3-thiosemicarbazone (TB₁) in the treatment of experimental murine tuberculosis. (*8th Streptomycin Conference*, Atlanta, 1949, 298-302.)
- RAVINA (A.). — Recherches expérimentales récentes sur l'activité antituberculeuse de certaines substances, en particulier la Néomycine. (*Presse Méd. Fr.*, 24 décembre 1949, 57, n° 80, 1.179-1.180.)
- REGNA (P.P.), MURPHY (F.X.). — The isolation of Neomycin B. (*J. Amer. Chem. Soc.*, février 1950, 72, 1.045-1.046.)
- SPENCER (J.N.), HARTZELL (G.P.), SCHULTZ (F.H. Jr.). — Neomycin toxicity studies. (*Feder. Proc.*, U.S.A., 1950, 9, n° 1, 317.)
- SPENCER (J.N.), PAYNE (H.G.), SCHULTZ (F.H.). — Neomycin toxicity studies. (*Feder. Proc.*, U.S.A., 1950, 9, n° 1, 317.)
- STEENKEN (W.), WOLINSKY (E.). — Effect of Neomycin on the tubercle bacillus. (*8th Streptomycin Conference*, Atlanta, 1949, 305-308.)
- SWART (E.A.), HUTCHINSON (D.), WAKSMAN (S.A.). — Neomycin, recovery and purification. (*Arch. of Biochem.*, U.S.A., 1949, 24, n° 1, 92-103.)
- TUCKER (E.W.), JOHNSON (S.D.). — Observations on treatment of udder infections and clinical mastitis with Neomycin sulfate. (*Journ. A.V.M.A.*, octobre 1953, 123, 332-334.)
- VAYRE (J.), COTTE (J.), SAINT-CYR (M.). — Résultats de l'expérimentation d'un nouvel antibiotique, Néomycine, en pommade. (*Bull. Soc. Fr. Dermatol. et Syphil.*, mai-juin 1953, n° 3, 300.)
- VOGEL (J.), LEOPOLD (I.H.), NICHOLS (A.). — Neomycin : ocular tissue tolerance and penetration when locally applied in the rabbit eye. (*Amer. J. Ophthalm.*, octobre 1951, 34, n° 10, 1.357-1.362.)
- WÄISBREN (B.A.), SPINK (W.W.). — A clinical appraisal of Neomycin. (*Ann. Intern. Med.*, novembre 1950, 33, n° 5, 1.099-1.119.)
- WAKSMAN (S.A.). — Streptomycine et Néomycine : vers une chimiothérapie de la tuberculose par les antibiotiques. (*Sem. Hôp. Paris*, septembre 1950, 26, n° 65, 3.091)
- Neomycin. (Rutgers Univ. Press ed., U.S.A., 1953, 19 p.)
- WAKSMAN (S.A.), FRANKEL (J.), GRAESSLE (O.). — The *in vivo* activity of Neomycin. (*J. of Bacteriol.*, U.S.A., août 1949, 58, n° 2, 229-237.)

- WAKSMAN (S.A.), LECHEVALIER (H.A.). — Neomycin, a new antibiotic active against Streptomycin-resistant bacteria, including tuberculosis organisms. (*Science*, U.S.A., 25 mars 1949, 109, n° 2.830, 305-307.)
- WAKSMAN (S.A.), HUTCHINSON (D.), KATZ (E.). — Neomycin activity upon *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacteria. (*Amer. Rev. of Tuberc.*, juillet 1949, 60, n° 1, 78-79.)
- WAKSMAN (S.A.), LECHEVALIER (H.A.), HARRIS (D.A.). — Neomycin. Production and antibiotic properties. (*J. of Clin. Invest.*, U.S.A., septembre 1949, 28, n° 5, 934-939.)
- WAKSMAN (S.A.), LECHEVALLIER (H.A.), GROUPE (V.). — Comparative studies of various Neomycin preparations. (*8th Streptomycin Conference*, Atlanta, 1949, 292-295.)
- WARTH (P.T.), CHANDLER (C.A.), BLISS (E.A.). — The antibacterial action of Neomycin and Furadroxyl *in vitro* and *in vivo*. (*Bull. of Johns Hopkins Hosp.*, U.S.A., 1950, 86, n° 3, 168-178.)
- WILKINS (J.R.), NOOK (M.A.). — *In vitro* studies regarding the antibacterial efficacy of Neomycin-Bacitracin combinations (to be published.)
- ZIEGLE (L.). — Sur l'activité *in vitro* de la Néomycine en milieu synthétique. Comparaison avec la Streptomycine. (*C.R. Séances de l'Acad. des Sciences*, 24 juillet 1950, 231, n° 4, 310-312.)
-

TABLE DES MATIERES

NEOMYCINE	1
Unités	1
Dosage	2
Stabilité	2
Activité antibactérienne	3
Résistance « in vitro »	4
Synergie	5
Absorption, Diffusion, Excrétion	5
Toxicité expérimentale	6
Toxicité chez l'homme	7
Utilisation clinique de la Néomycine dans les infections cutanées	8
Néomycine buccale et antiseptie intestinale	10
Néomycine « per os » et infections intestinales	10
Néomycine intra-musculaire	11
OBSERVATIONS	13
TABLEAU RECAPITULATIF DES OBSERVATIONS	30 à 33
CONCLUSIONS	37
BIBLIOGRAPHIE	39

